



**FACULTAD DE FARMACIA**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**ALTERNATIVAS A LAS BENZODIACEPINAS  
EN EL TRATAMIENTO DEL INSOMNIO EN  
FARMACIA COMUNITARIA.**

Autor: Ainara López Milla

D.N.I.: 70078754P

Tutor: Felisa Repilado Grillo

Convocatoria: Junio 2015

## RESUMEN

**Introducción:** El insomnio es el trastorno del sueño más frecuente y uno de los que mayor trascendencia sanitaria y social tiene. El tratamiento con benzodiacepinas hipnóticas a largo plazo puede ocasionar problemas de dependencia, tolerancia y síndrome de abstinencia entre otros.

**Objetivo:** Analizar la existencia de alternativas con una eficacia similar y menores efectos adversos que las benzodiacepinas usadas como hipnóticos en el tratamiento del insomnio.

**Metodología:** Se realizó una revisión bibliográfica de diversos artículos científicos, guías de práctica clínica, boletines farmacoterapéuticos y libros de texto. La estrategia de búsqueda, se llevó a cabo utilizando Google Scholar y PubMed. El principal criterio de exclusión fue que los artículos no hicieran referencia al tratamiento del insomnio debido a otras patologías y que la fecha de publicación de los artículos científicos no fuese inferior al 2005.

**Resultados:** La melatonina está indicada en la conciliación del sueño, siendo la incidencia de efectos adversos baja en comparación con benzodiacepinas. Ramelteon, es un fármaco agonista de los receptores MT1 y MT2, en diversos estudios ha disminuido significativamente la vigilia, además de mejorar la eficiencia y el tiempo total de sueño. Los efectos adversos reportados de Ramelteon fueron escasos. El análisis individual de Pasiflora, Valeriana y Lúpulo presentaron diversos grados de evidencia sobre la capacidad hipnótica de estos, sin embargo, una combinación de las tres plantas hipnóticas puede resultar una estrategia de gran utilidad para la deshabitación de benzodiacepinas hipnóticas. El estudio del L-72, un medicamento homeopático, mostró que puede lograr aumentar el tiempo de sueño, además no presenta efectos adversos y puede ayudar a pacientes insomnes a librarse del uso abusivo de las benzodiacepinas hipnóticas. Ensayos clínicos han demostrado que Suvorexant, un antagonista dual de los receptores de orexina (OX1R y OX2R), es útil en el tratamiento de la conciliación y el mantenimiento del sueño, además de presentar un bajo poder de adicción y dependencia.

**Conclusiones:** Existen diferentes alternativas a las benzodiacepinas hipnóticas en el tratamiento del insomnio, además de existir estrategias para la deshabitación de las mismas en insomnes crónicos usando otros fármacos hipnóticos. Pese a que hay evidencias científicas acerca de la eficacia de algunas de estas alternativas, se requieren mayores estudios sobre efectividad y seguridad de las mismas a largo plazo.

***Palabras Clave:*** insomnio, sueño, benzodiacepinas, hipnóticos

## INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

El sueño es una situación fisiológica en la que se produce una pérdida reversible de la consciencia, de la actividad motora y de la capacidad de respuesta a estímulos externos. Es un mecanismo reparador de descanso de la actividad neuronal que presenta la vigilia. El ciclo sueño-vigilia está controlado por la formación reticular del cerebro y muestra un patrón rítmico. La formación reticular es la encargada de mandar estímulos a la corteza cerebral y, en esta situación, se produce la vigilia. Diversos estímulos como frío, calor, hambre, sed, ruido, luz, emociones, etc..., pueden estimular a la formación reticular impidiendo el sueño<sup>1</sup>.

El ser humano invierte, aproximadamente, un tercio de su vida en dormir. Se ha demostrado que dormir es una actividad absolutamente necesaria ya que, durante la misma, se llevan a cabo funciones fisiológicas imprescindibles para el equilibrio psíquico y físico de los individuos: restaurar la homeostasis del sistema nervioso central y del resto de los tejidos, restablecer almacenes de energía celular y consolidar la memoria<sup>2</sup>.

Para mantener las funciones y supervivencia del organismo hay que dormir un mínimo de 4 o 5 horas cada 24. El resto de horas que dormimos contribuyen a mejorar nuestro bienestar y calidad de vida, pero tanto las necesidades básicas como opcionales de sueño dependen de cada persona<sup>3</sup>. La necesidad de sueño cambia de acuerdo a la edad, estado de salud, estado emocional y otros factores. El tiempo ideal de sueño es aquel que nos permite realizar las actividades diarias con normalidad<sup>2</sup>. En estudios cuidadosamente realizados se ha comprobado que la media en un grupo de adultos jóvenes era de 8,3 horas, pero las “necesarias” son las que nos permiten estar bien durante el día sin sentir somnolencia hasta la noche siguiente<sup>3</sup>.

El ciclo del sueño se divide en dos estados diferentes: el de ausencia de movimiento ocular rápido (nonrapid eye movement, NREM) y el de movimiento ocular rápido (rapid eye movement, REM). El NREM se ha fragmentado en cuatro etapas. En la etapa 1 las personas se encuentran hasta cierto punto conscientes de su entorno, pero relajadas. En condiciones normales, la etapa 1 dura unos cuantos minutos, y ocupa del 4 al 5% del tiempo total del sueño. En la etapa dos, las personas pierden la consciencia de su entorno pero pueden ser despertadas fácilmente. Esta etapa ocupa alrededor del 50% del tiempo total de sueño. Las etapas tres y cuatro se conocen como el “sueño de onda lenta” y se cree que estas etapas de sueño profundo son de particular importancia para el descanso y la reposición física, y ocupan cerca del 20 al 25% del tiempo total del sueño.

La progresión de la etapa 1 a la etapa 4 se caracteriza por un nivel de sueño más profundo y dura de 60 a 90 minutos. Por lo general, después de la etapa 4 las personas pasan al sueño REM durante unos 20 minutos. La etapa REM se caracteriza por brotes de movimiento ocular rápido que aumentan la actividad autónoma y los sueños. Se piensa que esta etapa es esencial para la restauración mental, y durante ella se revisan los sucesos cotidianos y la información se integra en la memoria, ocupa alrededor del 20 al 25% del tiempo total de sueño. Según el tiempo de sueño, la mayoría de las personas suelen atravesar por cuatro o seis ciclos de sueño por la noche.

Cuando existen problemas con el sueño, y estos sobrepasan cierta intensidad o superan la capacidad adaptativa de la persona, es cuando éstos se convierten en patológicos, provocando malestar significativo con síntomas que afectan tanto a la esfera física, como a la psicológica y conductual.<sup>4</sup>

El insomnio es el trastorno del sueño más frecuente y uno de los que mayor trascendencia sanitaria y social tiene. El paciente con insomnio se queja principalmente de su insatisfacción con la calidad y/o cantidad del sueño.<sup>2</sup> Estos trastornos nocturnos se reflejan durante el día por la presencia de disforia, fatiga, ansiedad, falta de energía y disminución del nivel de alerta<sup>5</sup>. El insomnio es un riesgo para la salud, aumentando el doble la probabilidad de padecer enfermedades cardiovasculares, gastrointestinales o hipertensión. Tiene, por otro lado, consecuencias sociales importantes, aumentando tanto el riesgo de absentismo laboral como los accidentes laborales y domésticos.<sup>3</sup>

Las causas que nos pueden llevar a no dormir pueden ser muy variadas; internas al propio organismo y externas. Entre las causas internas encontramos todas las enfermedades físicas que pueden alterar el sueño (enfermedades metabólicas y hormonales, neurológicas, reumatológicas, respiratorias, digestivas, cardiovasculares, todas aquellas que puedan interrumpir el sueño por dolor – tales como la fibromialgia, las cefaleas, etc.-, urológicas (infecciones, próstata, renales...), o psiquiátricas (ansiedad, depresión, esquizofrenia, etc.). Las causas externas suelen implicar a factores ambientales que influyen de modo negativo sobre el sueño (uso y abuso de sustancias y medicamentos, trabajos por turnos o viajes frecuentes transoceánicos, malos hábitos del sueño, etc.).<sup>3</sup> Sea cual sea la causa, se afectan los sistemas de promoción y mantenimiento del sueño o de la oscilación ordenada y previsible de los ciclos sueño-vigilia. Las variables más importantes que determinan el nivel previsible de alerta o somnolencia son las homeostáticas, las cronobiológicas y la actividad del hipotálamo.

El factor homeostático guarda relación con la duración de la vigilia previa (cuanta mayor vigilia previa, mayor propensión a dormir). El factor cronobiológico depende de la función del marcapasos biológico: el núcleo supraquiasmático (NSQ) del hipotálamo, que determina la periodicidad de los ciclos sueño/vigilia y su sincronización con el ciclo geofísico de 24 horas. La periodicidad del sueño/vigilia depende del ritmo intrínseco del NSQ y del entrenamiento por marcadores externos que permiten sincronizar el marcapasos biológico con el ciclo día/noche. Los factores sincronizadores son la luz, actividad física y los horarios sociales (laboral, de comidas, etc.). Durante el día las neuronas del núcleo supraquiasmático están activas y sus terminaciones gabaérgicas inhiben las neuronas del núcleo paraventricular involucrado en la secreción de melatonina. Por la noche, la inhibición de este núcleo cesa y se produce la secreción de melatonina. En el hipotálamo ventrolateral se localizan los principales sistemas promotores de sueño, cuyas neuronas (que contienen neurotransmisores inhibitorios GABA), envían proyecciones a los grupos neuronales hipotalámicos y del tronco del encéfalo implicados en el mantenimiento de la vigilia. En el hipotálamo posterior se localizan las neuronas hipocretinérgicas relacionadas con la promoción y regulación de la vigilia y el sueño para que ambos estados alternen de forma ordenada y previsible.<sup>6</sup>

Todos los seres humanos pueden experimentar insomnio en algún momento de su vida, que en algunas personas se cronifica y llega a convertirse en un verdadero trastorno que afecta a la salud física y mental. Los desórdenes del sueño, consistentes en la mala calidad y cantidad del descanso nocturno, afectan a un considerable porcentaje de la sociedad española (20%), siendo el colectivo más afectado el de las mujeres con edades comprendidas entre 40 y 50 años, si bien esto no implica que otros segmentos de edades no presenten cuadros de insomnio.<sup>3</sup>

Existen múltiples clasificaciones del insomnio, pero a efectos prácticos se puede clasificar en función de la *etiología, momento de la noche en que se produce y de su duración*.

En función de la etiología:

1. - *Insomnio primario*: el que no tiene un factor etiológico claramente identificable o no está asociado a ningún otro cuadro clínico. Puede estar relacionado con ciertos rasgos de personalidad o estilos de afrontamiento.
2. - *Insomnio secundario*: aparece como consecuencia, o en el contexto, de otro(s) cuadro(s) clínico (s) o de una situación adaptativa.

En función de su duración:

1. - *Insomnio de tipo transitorio*: su duración es inferior a una semana. Es el más frecuente y generalizado entre la población
2. - *Insomnio de corta duración o agudo*: dura de una a cuatro semanas. Se relaciona con factores estresantes, pero más duraderos en el tiempo que en el insomnio de tipo transitorio.
3. - *Insomnio crónico*: dura cuatro semanas o más y puede deberse a causas intrínsecas al organismo, por ejemplo a una enfermedad física o psiquiátrica de larga duración o no tener causa subyacente evidente.

En función del momento de la noche en que se produce:

1. El *Insomnio de conciliación*: las quejas del paciente se refieren a dificultades para iniciar el sueño. Se produce generalmente en jóvenes, siendo la forma más frecuente de insomnio ligado a problemas médicos, consumo de drogas o algunos trastornos psiquiátricos, como los trastornos de ansiedad.
2. - *Insomnio de mantenimiento*: el paciente presenta problemas para mantener el sueño, apareciendo frecuentes interrupciones y/o períodos de vigilia durante el mismo. Suele ser frecuente en casos de problemas psíquicos y médicos ligados al envejecimiento.
3. - *Despertar precoz*: el último despertar se produce como mínimo dos horas antes de lo habitual para el paciente.<sup>2</sup>

Las benzodiacepinas son un grupo de fármacos que se utilizan principalmente en el tratamiento del insomnio y la ansiedad, además de otras indicaciones como son: anticonvulsivante, relajante muscular, premedicación anestésica y desintoxicación alcohólica<sup>7</sup>. Actúan potenciando la acción inhibitoria del ácido gamma amino butírico (GABA) en la transmisión neuronal, provocando relajación física y mental. Las benzodiacepinas más importantes utilizadas para el tratamiento del insomnio, así como su semivida de eliminación, que es el parámetro farmacocinético más importante que se ha de tener en cuenta en su uso, debido a que influye en la capacidad de mantenimiento del sueño, y el inicio de acción se describen en la tabla 1.

**Tabla 1: Benzodiacepinas hipnóticas más importantes, semivida de eliminación e inicio de acción.**

Principio Activo	Inicio de Acción*
<b>Semivida corta o ultracorta (&lt;6 horas)</b>	
Triazolam	rápido
Midazolam	rápido
Brotizolam	rápido
<b>Semivida intermedia (de 6 a 24 horas)</b>	
Clotiazepam	rápido
Lorazepam	intermedio-lento
Lormetazepam	lento
Loprazolam	rápido
<b>Semivida larga (&gt; 24 horas)</b>	
Flurazepam	Rápido
Clorazepato	rápido
Quacepam	rápido

\*Inicio de acción: rápido (0,5-1 hora); intermedio (1-3 horas); lento (>3 horas)

Adaptado de: Velázquez. Farmacología básica y clínica 18ªed.Madrid: Médica Panamericana, 2008.

Las acciones hipnóticas de estos fármacos sobre las distintas fases del sueño son: acortar la latencia, disminuir el número de despertares, prolongar la etapa II del sueño NREM, disminuir la duración del sueño de ondas lentas (etapas III y IV del sueño NREM), disminuir el sueño REM (efecto dependiente de la dosis),

aumentar la cantidad de ciclos REM y, por lo tanto, la actividad onírica, y por último aumentar el tiempo total del sueño.<sup>8</sup> Se utilizará una benzodiacepina u otra como hipnótico en función del tipo de insomnio (ver tabla 2).

**Tabla 2. Recomendaciones para la selección de una benzodiacepina hipnótica, según tipo de insomnio.**

Tipo de Insomnio	Principio Activo (actualmente comercializados y autorizados)
<b>Insomnio de Conciliación</b> (interesa un inicio de acción rápido y semivida corta)	Triazolam Brotizolam Clotiazepam
<b>Insomnio de Mantenimiento</b> (interesa semivida media)	Loprazolam Lormetazepam
<b>Despertar Precoz</b> (interesa mayor semivida)	Flurazepam Quazepam

Las benzodiacepinas son uno de los grupos farmacológicos más prescritos tanto en España como en la mayoría de los países desarrollados.<sup>7</sup> El consumo de benzodiacepinas en España ha ido aumentando de forma sostenida a lo largo de los años, pasando de 32,7 dosis diaria definida por cada 1000 habitantes y día (DHD) en 1992 a 89,3 DHD en 2012, lo cual indica que numerosos tratamientos con benzodiacepinas son inadecuados por indicación y/o duración, por lo que muchos pacientes están expuestos a riesgos y efectos adversos que no están justificados.<sup>9-10</sup> En tratamientos a corto plazo, resultan eficaces, seguras y con una acción rápida<sup>11</sup> pero en tratamientos prolongados pueden aparecer problemas de:

- Tolerancia; pérdida gradual del efecto farmacológico tras la administración repetida, que precisa aumentar las dosis sucesivas para obtener efectos similares a los iniciales. Se desarrolla en periodos y grados diferentes según las distintas acciones de las benzodiacepinas. En los efectos hipnóticos se manifiesta rápidamente, en unos pocos días o semanas de uso regular. Los estudios realizados en pacientes de edad avanzada, indican que cuando se toman durante periodos largos, las benzodiacepinas tienen poco efecto sobre el sueño.<sup>12</sup>

- Dependencia farmacológica física/psíquica; aparece como consecuencia de la adaptación fisiológica del organismo a las benzodiacepinas, lo que induce al paciente a mantener el consumo. El riesgo de dependencia aumenta con tratamientos prolongados (>3 meses)<sup>12-13</sup>.

- Síndrome de abstinencia; son un conjunto de síntomas que son opuestos a los efectos terapéuticos de las benzodiacepinas (insomnio, palpitaciones, ansiedad, pérdida de apetito, temblores, sudoración, síntomas gastrointestinales, fobia, cefalea...), de mayor o menor intensidad en función de la dosis y del tiempo de consumo.<sup>13</sup>

- Sedación y alteraciones psicomotoras; contribuyen a aumentar la posibilidad de caídas y otros accidentes tanto en el hogar como en el trabajo, e incluso riesgo de accidentes de tráfico<sup>12</sup>. Los ancianos son más sensibles que los jóvenes a los efectos depresores del sistema nervioso central de las benzodiacepinas<sup>12</sup>. Los datos de diversos estudios<sup>14-15</sup> asocian el consumo de benzodiacepinas con el riesgo de caídas y fractura de cadera y/o pelvis, siendo más vulnerables los pacientes geriátricos con edades comprendidas entre 75-90 años.<sup>16</sup> El riesgo de fracturas asociado al uso de benzodiacepinas fue de 1,34 (IC 95%: 1,24-1,45) en una revisión sistemática y



metanálisis realizado por Woolcott y cols<sup>17</sup> en 2007 y es mayor con dosis elevadas de benzodiacepinas, sin haber diferencias en cuanto a la vida media de las mismas.

-Riesgo de deterioro cognitivo: los efectos de las benzodiacepinas sobre la cognición son relevantes en la medida que afecta al rendimiento durante el día, aunque este efecto puede disminuir con el tiempo debido a la tolerancia. Sin embargo, también hay estudios que demuestran que el rendimiento puede mejorar después de suspender el uso crónico<sup>18</sup>. Las benzodiacepinas pueden inducir amnesia anterógrada aun con dosis terapéuticas, siendo mayor el riesgo al incrementar la dosis. El efecto amnésico puede asociarse a conductas inadecuadas y ocurre más frecuentemente transcurridas varias horas tras su administración<sup>19</sup>. Diversos estudios <sup>20</sup> han demostrado que varios dominios cognitivos (aprendizaje, atención y capacidad visual-espacial) quedan afectados en las personas que consumen benzodiacepinas de forma crónica, sin embargo un estudio reciente de cohorte prospectivo en pacientes ancianos belgas no pudo demostrar que la exposición a las benzodiacepinas se asocie a un mayor riesgo de deterioro cognitivo, siendo necesarios más estudios para evaluar con precisión el impacto de las benzodiacepinas en el deterioro cognitivo, donde la terapia a largo plazo es un factor de riesgo<sup>21</sup>.

Las benzodiacepinas como hipnóticos deben utilizarse a la dosis mínima que sea eficaz, en monoterapia y sólo en tratamientos cortos de trastornos agudos. La duración del tratamiento indicado en ficha técnica es de 2 a 4 semanas y cuya retirada ha de ser gradual.<sup>11</sup> Aunque la Guía de Práctica Clínica para el manejo de pacientes con insomnio<sup>2</sup> establece las indicaciones y duraciones aconsejadas para el tratamiento con fármacos benzodiacepinas, existen discrepancias entre la práctica médica y las recomendaciones sobre su empleo, siendo los problemas más detectados<sup>22</sup>:

- Duración excesiva de tratamientos: en la práctica clínica es frecuente encontrar pacientes que reciben tratamientos con una duración muy superior a la recomendada. Estudios de seguimiento realizados durante 6-9 años han mostrado que alrededor de la mitad de pacientes a los que se les prescribió una benzodiacepinas continuaban tomándoselas <sup>23,24</sup>.

-Uso incorrecto en ancianos: las benzodiacepinas se encuentran dentro de los medicamentos inapropiados en ancianos, especialmente en aquellos de mayor edad. El motivo de la no adecuación de su uso es debido a la disminución de su metabolismo oxidativo hepático y de la excreción renal, lo que puede producir una acumulación en

plasma. Sin embargo, el tratamiento preferente en el anciano para el insomnio son las benzodiazepinas hipnóticas<sup>7</sup>.

-Falta de adecuación a las indicaciones y pautas de administración: diversos autores han indicado que aproximadamente 1/3 de los pacientes mayores de 65 años consumidores de benzodiazepinas no presentaban una indicación diagnóstica correcta<sup>22</sup>.

Las benzodiazepinas como hipnóticos, en tratamientos a corto plazo resultan eficaces, seguras y con una acción rápida. Pero en tratamientos prolongados pueden aparecer diversos problemas de tolerancia, dependencia, síndrome de abstinencia, como se ha mencionado anteriormente, además de su desaconsejo en ancianos por riesgo de fractura de cadera, entre otros. En España, existe una elevada medicalización crónica para el tratamiento del insomnio, pudiendo existir diversas estrategias tanto en líneas farmacológicas como no farmacológicas para abordar dicho trastorno del sueño.<sup>25</sup>

### OBJETIVO

El objetivo del presente estudio es analizar alternativas de eficacia similar y menores efectos adversos que las benzodiazepinas en el tratamiento del insomnio en Farmacia Comunitaria, especialmente en aquellos pacientes que requieran fármacos a largo plazo para el tratamiento del mismo, ya que son los más expuestos a presentar tolerancia, dependencia y síndrome de abstinencia, entre otros, como resultado del uso crónico de benzodiazepinas.

### METODOLOGÍA

- **Diseño:** Se realizó una revisión bibliográfica de diferentes alternativas a las benzodiazepinas para el tratamiento del insomnio, usando diversos artículos científicos, guías de práctica clínica, boletines farmacoterapéuticos de distintas Comunidades Autónomas y libros de texto.

- **Estrategia de búsqueda:** En primer lugar, se revisaron diferentes libros de texto acerca del insomnio y su tratamiento. A continuación, se llevó a cabo una búsqueda en Google Scholar de documentos y guías de práctica clínica publicados por diferentes sociedades y asociaciones profesionales tanto en España como en el contexto internacional sobre el tratamiento del insomnio, además se revisaron diferentes boletines de información farmacoterapéutica de ámbito nacional, referentes al insomnio y al consumo de fármacos hipnóticos. En segundo lugar, se realizó una búsqueda de revisiones

sistemáticas de la literatura científica sobre alternativas al tratamiento de benzodiacepinas hipnóticas, tanto en español como en inglés, utilizando como base de datos PubMed. Por último, se analizaron las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados de la literatura científica con el fin de rescatar otros estudios potencialmente incluibles para la revisión. Dichos artículos fueron localizados a través de Pubmed y de Google Scholar.

- **Criterios de inclusión y exclusión:** en la revisión de libros de texto se incluyeron todos aquellos que hacían referencia al insomnio y a su tratamiento, tanto farmacológico como no farmacológico. En la búsqueda de información acerca de alternativas a las benzodiacepinas en el tratamiento del insomnio, se incluyó todo tipo artículos científicos y de documentos aportados por las diferentes sociedades y asociaciones profesionales que hacían referencia al mismo, tanto de ámbito nacional como internacional, salvo la búsqueda en boletines farmacoterapéuticos que solo se utilizaron los de carácter nacional con el fin de ver prevalencia y consumo de fármacos hipnóticos en España. El principal criterio de exclusión fue que los artículos no hicieran referencia al tratamiento del insomnio debido a otras patologías, centrando la búsqueda en el tratamiento para el insomnio primario y no debido a otras causas. Otro criterio de exclusión fue que la fecha de publicación de los artículos científicos utilizados para el análisis de las alternativas a las benzodiacepinas no fuese inferior al 2005.

- **Selección y Análisis de los datos:** Para proceder a la selección de los datos, se revisaron los abstracts de los artículos científicos, en primer lugar, y en caso necesario los artículos completos con el fin de decidir si la información que contenían estaba o no relacionada con nuestro objetivo. La información analizada se estructuró en dos partes: una dedicada a la información general acerca del insomnio y al tratamiento del mismo con benzodiacepinas hipnóticas, y otra parte con la información acerca de diversos estudios con otras alternativas para el tratamiento del insomnio, con el objetivo de ir comparando la similitud en efectividad y la menor presencia de efectos adversos entre el tratamiento con benzodiacepinas y el tratamiento con otros hipnóticos, tanto farmacológicos como no farmacológicos. La selección de alternativas a analizar para llevar a cabo la comparación con benzodiacepinas se hizo teniendo en cuenta fármacos con escasos efectos adversos y de eficacia similar a las benzodiacepinas.

## RESULTADOS

Se analizaron siete fármacos hipnóticos como alternativa a las benzodiacepinas en el tratamiento del insomnio: la melatonina, un agonista de receptores de melatonina (Ramelteon), Pasiflora, Valeriana, Lúpulo, un medicamento homeopático (L-72) y un antagonista dual de los receptores de orexinas (Suvorexant).

En primer lugar, se ha analizado la melatonina frente a benzodiacepinas. Los efectos de la melatonina sobre el sueño, muestran un efecto en reducir la latencia del mismo cuando lo comparamos con benzodiacepinas<sup>26</sup>, también ha demostrado mejorar significativamente la calidad del sueño frente a placebo<sup>27</sup>, sin embargo, en la duración del sueño, cuando lo comparamos con fármacos agonistas del receptor de benzodiacepinas (BZD) muestra pequeños incrementos, consiguiendo una mayor duración del sueño las benzodiacepinas hipnóticas<sup>26</sup>. Los ensayos clínicos de seguridad no muestran evidencia de insomnio de rebote o efectos de retirada tras la interrupción del tratamiento con melatonina. La incidencia de efectos adversos es baja y la mayor parte de ellos fueron de carácter leve, tales como cefalea, dolor de espalda y astenia.<sup>27</sup> A continuación, se analizó un fármaco agonista del receptor de melatonina; Ramelteon. El ramelteon, es un fármaco agonista de los receptores MT1 y MT2, los cuales se han detectado en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo, involucrados en la regulación del ritmo circadiano vigilia-sueño. Ramelteon muestra una alta selectividad por los receptores MT1 y MT2, en lugar de actuar a través de los complejos de receptores GABAa-Benzodiacepínicos. En diferentes estudios, ramelteon ha mejorado la calidad del sueño en adultos con insomnio crónico, disminuyendo significativamente la vigilia (incluyendo la vigilia de los despertares durante la noche)<sup>28</sup>, además de mejorar la eficiencia y el tiempo total de sueño<sup>29</sup>. Ramelteon fue bien tolerado por los pacientes cuando se comparaba con un grupo placebo<sup>28</sup> y los efectos secundarios que se han reportado son: somnolencia, fatiga y náuseas<sup>30</sup>.

En segundo lugar, se han analizado tres plantas hipnóticas como son la Pasiflora, la Valeriana y el Lúpulo.

### - Pasiflora:

Con respecto a la Pasiflora, un estudio realizado con un extracto hidroalcohólico desalcoholizado obtenido de las partes aéreas de *P. incarnata*, para determinar la actividad sobre en el SNC en ratas, demostró prolongar el tiempo de sueño inducido por

pentobarbital. Con el extracto de mayor concentración y por vía oral, también se observó una potenciación del tiempo del sueño barbitúrico<sup>3</sup>. A pesar de esto, *Natural Medicines Comprehensive Database* (La Base Exhaustiva de Datos de Medicamentos Naturales) considera que no hay suficiente evidencia para indicar la Pasiflora en problemas de insomnio. Algunas investigaciones preliminares sugieren que el tomar un té de pasiflora una hora antes de acostarse podría ayudar a tener la sensación de haber dormido mejor. Sin embargo, esto no parece haber ayudado a disminuir el tiempo hasta quedarse dormido, a disminuir el número de veces que se despierta por la noche o a sentirse mejor al despertarse por la mañana.

- Valeriana

Actualmente se admite para la raíz de valeriana una actividad inductora del sueño. A pesar de que existe gran cantidad de bibliografía en relación a la acción inductora del sueño de la valeriana, aún no se conoce con exactitud el mecanismo de acción ni los componentes implicados en las mismas. Durante mucho tiempo se creyó que la actividad de la valeriana se debía a los valepotriatos, aunque estos compuestos suelen estar ausentes en los preparados habitualmente empleados, debido a su gran inestabilidad les lleva a descomponerse en baldrinales, también activos pero muy reactivos, lo que hace que desaparezcan rápidamente de los extractos. Actualmente, se piensa que varios componentes de la raíz de valeriana pueden actuar de forma sinérgica, contribuyendo entre ellos a la actividad farmacológica de la misma; dentro de estos compuestos están los sesquiterpenos (principalmente el ácido valerénico), el ácido gamma-amino butírico (GABA), la glutamina y recientemente también se considera que pueden contribuir a la actividad farmacológica de la raíz de valeriana algunos flavonoides y lignanos. Aunque parece que el receptor GABA<sub>A</sub> es el principal implicado en la actividad hipnótica, hay otros receptores que también intervienen, como pone de manifiesto Dietz et al<sup>31</sup> en su estudio, demostrando que un extracto de éter de petróleo obtenido de la raíz de valeriana y rico en ácido valerénico se comporta como agonista parcial de receptores 5-HT<sub>5a</sub> de la serotonina. Estos receptores están relacionados con el ritmo circadiano (sueño-vigilia) en el hombre, y por tanto, la actuación sobre los mismos contribuiría igualmente a explicar la actividad hipnótica de la valeriana.

Se ha demostrado que un extracto etanólico de raíz de *Valeriana Officinalis* produce en ratas una disminución del tiempo necesario para conciliar el sueño y un incremento significativo de la actividad delta durante el sueño NREM. En varios ensayos realizados

a doble ciego y controlado por placebo se demuestra una mejora, estadísticamente significativa con respecto al placebo, del tiempo de inducción (conciliación) del sueño así como de la calidad del mismo, siendo estos efectos más notables en personas con problemas de insomnio que en aquellas que no lo padecían; a pesar de ello también se observaron efectos en individuos con sueño normal. Estudios que comparan la valeriana con las benzodiacepinas, los resultados mostraron que los dos tratamientos tenían una eficacia similar, manifestada por un incremento en la calidad del sueño. Ahora bien, existen otros ensayos clínicos en los que no se pudo demostrarla eficacia de la valeriana en el tratamiento del insomnio; por otra parte, los resultados procedentes de distintos ensayos clínicos parecen ser indicativos de que la valeriana no sería adecuada para el tratamiento agudo del insomnio, siendo aconsejable un tratamiento que oscilara entre 2 y 4 semanas para conseguir una mejoría significativa del sueño. La Valeriana es una planta con escasos efectos adversos, pudiendo aparecer jaquecas, molestias gastrointestinales y mareos.<sup>3</sup>

#### - Lúpulo

Un estudio del efecto central del lúpulo en ratas, a las que se les administró por vía oral un extracto en CO<sub>2</sub> y una fracción que contenía  $\alpha$ -ácidos o humulonas, los cuales son unos compuestos amargos que se encuentran en una resina de los estróbilos<sup>3</sup>, se pudo comprobar el aumento del tiempo de sueño inducido por barbitúricos<sup>32</sup>. Por otra parte, un ensayo demostró que los extractos etanólicos y en CO<sub>2</sub> de estróbilos incrementan tras su administración oral en ratón el tiempo de sueño inducido por ketamina<sup>33</sup>. El aceite esencial del lúpulo contiene mirceno, un monoterpeno que se transforma en mircenol durante la ebullición del lúpulo. El mircenol ha mostrado también prolongar el tiempo de sueño barbitúrico en ratón y potenciar in vitro la respuesta del receptor GABA<sub>A</sub>.<sup>34</sup> El lúpulo es una planta con escasos efectos adversos, sin embargo, no se aconseja su empleo por vía oral en niños menores de 12 años debido a la falta de información clínica.<sup>3</sup>

Además del análisis individual de cada una de estas plantas hipnóticas, se ha analizado la combinación de las mismas y su efecto sobre el insomnio:

Un estudio doble ciego, aleatorizado muestra que la formulación formada por Pasiflora, Valeriana y Lúpulo, es una alternativa aceptable a zolpidem, un hipnótico de estructura no benzodicepínica pero con acción similar a las benzodiacepinas hipnóticas, en el tratamiento a corto plazo del insomnio primario.<sup>35</sup> En otro estudio de cohorte observacional, los resultados mostraron que la calidad del sueño podría aumentar tras la

administración conjunta de Pasiflora, Valeriana y Lúpulo. Se observó que si incorporamos estas tres plantas hipnóticas tras la retirada gradual de benzodiacepinas la calidad del sueño de estos pacientes aumentaba pese a que en las dos primeras semanas de tratamiento la calidad del sueño sólo aumentaba ligeramente en un 5,2%, pero en las semanas posteriores se informó un aumento del 31,4% de calidad para dormir con el uso exclusivo de la combinación herbal<sup>36</sup>. En cuanto a los problemas de dependencia y la tolerancia de las benzodiacepinas hipnóticas, las observaciones presentadas indican que la combinación de estas tres plantas no presenta dichos problemas.<sup>37</sup>

En tercer lugar, se ha analizado un medicamento homeopático, el L72 de laboratorios Lehning. Este medicamento homeopático contiene en su composición 10 cepas actuando en sinergia para recuperar un equilibrio biológico, físico y mental. Una dosis de 30 gotas de L72 contiene los siguientes principio activos: *Sumbulus moschatus* 3DH, *Oleum gaultheriae* 4DH, *Cicuta virosa* 4DH, *Asa foetida* 3DH, *Corydalis formosa* 3DH, *Ignatia amara* 4DH, *Valeriana officinalis* 3DH, *Staphysagria* 4DH, *Avena sativa* TM, *Hyoscyamus* 2DH aa 0,075 ml. Los trabajos del Doctor Depis et al. han probado experimentalmente que la especialidad L72, logra aumentar el tiempo de sueño de forma similar a una benzodiacepina, así el L72 consigue un aumento de 1 hora 50 minutos de sueño frente a 2 horas en el caso de la benzodiacepina<sup>38</sup>. Por otro lado, el L72 no produce dependencia, ni reacciones con otros medicamentos. Además, un estudio llevado a cabo por el Doctor Friederich et al, muestra que el L72 puede ayudar a los enfermos a librarse del uso abusivo de las benzodiacepinas hipnóticas.<sup>39</sup>

Por último, se ha analizado un fármaco hipnótico llamado Suvorexant (Belsomra®) un antagonista dual de los receptores de orexina (OX1R y OX2R), aprobado en 2014 por la FDA. Este hipnótico promueve el sueño a través de la inhibición de los receptores de la orexina A y B, los cuales son neuropéptidos que se encuentran en el hipotálamo lateral y que promueven la vigilia.<sup>40</sup>

Los ensayos clínicos han demostrado que es bien tolerado y relativamente seguro y eficaz para el tratamiento tanto de la conciliación del sueño como del mantenimiento del mismo en dosis de 20 mg o menores.<sup>41-42</sup> Los efectos adversos más comunes que aparecieron fueron somnolencia diurna y signos de debilidad muscular, estos efectos se observan con dosis superiores a 40 mg y aumenta proporcionalmente con dosis crecientes,

sueños extraños y dolor de cabeza. Por otro lado, Suvorexant mostró un bajo potencial de adicción o dependencia.<sup>40</sup>

## DISCUSIÓN

El tratamiento del insomnio asociado a melatonina, agonistas del receptor de melatonina, fitoterapia, homeopatía o fármacos antagonistas del receptor de orexinas, puede reducir el consumo de benzodiacepinas hipnóticas y los efectos adversos que estas conllevan a largo plazo, tales como dependencia o tolerancia entre otros, además pueden resultar muy útiles en ancianos para evitar problemas, como la fractura de cadera, derivados del consumo de hipnóticos de tipo benzodiacepina.

La melatonina estaría indicada en pacientes insomnes con problemas en la conciliación del sueño ya que reduce la latencia del mismo y además mejora la calidad del sueño. Debido a que no presenta efecto rebote o efectos de retirada tras la interrupción del tratamiento y los efectos adversos que presenta son escasos, puede resultar muy útil en el tratamiento del insomnio debido a problemas en la conciliación del sueño, como alternativa a las benzodiacepinas, sin embargo, para pacientes insomnes cuyo problema se deba a la incapacidad de permanecer dormido durante toda la noche, la melatonina podría no ser eficaz puesto que solo consigue pequeños incrementos en la duración del sueño en comparación con las benzodiacepinas hipnóticas. Por otro lado, el fármaco agonista de los receptores de melatonina (MT1 y MT2), Ramelteon; no sólo ha demostrado disminuir la vigilia, por lo que estaría indicado para problemas de insomnio debido a la conciliación del sueño, sino que además ha demostrado disminuir la vigilia de los despertares durante la noche, por lo que también estaría indicado para el insomnio de mantenimiento, además debido a que mejora el tiempo total de sueño, también podría resultar eficaz en pacientes que se despiertan antes de lo planeado. Al dirigirse a receptores de la melatonina, que son responsables del ciclo sueño-vigilia, hace que se eviten los efectos secundarios de las benzodiacepinas hipnóticas que actúan potenciando la acción inhibitoria del ácido gamma amino butírico (GABA) en la transmisión neuronal. Ramelteon ha demostrado ser un fármaco bien tolerado, sin embargo, se requieren más investigaciones sobre la eficacia de este fármaco a largo plazo. A pesar de esto, Ramelteon puede ser una gran alternativa a las benzodiacepinas hipnóticas, ya que a priori es eficaz y está desprovisto de problemas de tolerancia y dependencia. Este fármaco



solo ha sido aprobado por la FDA bajo el nombre de Rozerem® y, por tanto, en España no se encuentra disponible.

La utilización de plantas hipnóticas para el tratamiento de los trastornos del sueño, particularmente para el insomnio, tiene una historia milenaria. Pese a esto, existen diversos grados de evidencia sobre la capacidad hipnótica de plantas tales como Pasiflora, Valeriana y Lúpulo de forma individual. Sin embargo, la combinación de estas tres plantas hipnóticas resulta eficaz para el insomnio primario a corto plazo, además de mejorar la calidad del sueño. La ventaja de estas tres plantas hipnóticas con respecto a las benzodiacepinas es el perfil de seguridad que presentan, ya que reportan escasos efectos adversos, tales como dependencia o tolerancia. Esta combinación herbal, podría resultar muy útil para la deshabitación de benzodiacepinas en pacientes con insomnio crónico, ya que la incorporación de esta combinación tras la retirada gradual de benzodiacepinas hace que aumente la calidad del sueño de estos pacientes, pudiendo llegar a una deshabitación total de benzodiacepinas en unas tres semanas y que, finalmente, el paciente logre dormir con el uso exclusivo de estas tres plantas hipnóticas.

Otra alternativa al uso de benzodiacepinas hipnóticas para el tratamiento del insomnio puede ser la homeopatía. El L-72, como medicamento homeopático de laboratorios Lehning, al lograr aumentar la duración del sueño con una eficacia similar a las benzodiacepinas, puede ser recomendable tanto para el insomnio de mantenimiento como para el insomnio debido a que el paciente se despierta más temprano de lo planeado. Por otro lado, al ser un medicamento homeopático está desprovisto de efectos secundarios y no crea hábito ni dependencia, lo que supone una gran ventaja con respecto a los hipnóticos benzodiacepínicos. Además, el L-72 puede resultar de gran utilidad en la deshabitación de benzodiacepinas en insomnes crónicos. Para esto se puede llevar a cabo un plan de deshabitación, en el cual, en la primera semana la posología del hipnótico benzodiacepínico se reduciría a la mitad y se remplazaría por 30 gotas de L-72 tres veces al día. La segunda semana se reduciría de nuevo a la mitad la posología de la benzodiacepina, manteniendo el mismo tratamiento con L-72 y, por último, en la tercera semana se quitará del todo la benzodiacepina, manteniendo el tratamiento con L-72 durante 30 días, haciendo que el paciente se libere de la dependencia del uso de benzodiacepinas y de los peligros directos e indirectos que genera.

El antagonista dual de los receptores de orexina (OX1R y OX2R), Suvorexant (Belsomra®), resulta una novedosa alternativa en el tratamiento del insomnio. Las

orexinas o hipocretinas son neuropéptidos implicados en la vigilia. Su inhibición conduce a una reducción de la actividad de los mecanismos de alerta que predominan en el insomnio primario. De esta forma, el fármaco se dirige “a la causa del insomnio” y presenta una acción “más fisiológica” que otros hipnóticos.<sup>43</sup>

Este fármaco está indicado tanto para pacientes insomnes con problemas en la conciliación del sueño como para pacientes con problemas en el mantenimiento del mismo. Suvorexant presenta bajo potencial de adicción o dependencia, lo que resulta, junto con su efectividad, una buena alternativa a las benzodiacepinas en el tratamiento del insomnio. Es un fármaco bien tolerado y relativamente seguro usando una dosis de 20 mg o menor. El principal efecto adverso que presenta es la somnolencia diurna, esto puede tener consecuencias en la conducción al día siguiente de la administración de 20 mg de Belsomra® tanto en hombres como en mujeres, dosis menores no parecen tener tales efectos aunque se deberá advertir al paciente de la posibilidad de que ello ocurra. A pesar de sus limitaciones, la entrada al mercado (aprobado en Agosto de 2014 por la FDA, no disponible en España) de este medicamento ofrece un tratamiento verdaderamente novedoso, abriendo nuevas líneas de investigación acerca de los receptores de orexina y el tratamiento del insomnio.

### CONCLUSIONES

Existen diferentes alternativas a las benzodiacepinas hipnóticas en el tratamiento del insomnio, de eficacia similar para cada tipo de insomnio y dado que presentan escasos efectos adversos, podrían utilizarse de forma segura a largo plazo y se evitarían problemas de tolerancia y dependencia como consecuencia del uso crónico de benzodiacepinas. Además, se disponen de estrategias de deshabitación para insomnes con tratamiento crónico de benzodiacepinas, reduciendo la dosis de éstas de forma gradual e incorporando otros fármacos hipnóticos con menos efectos adversos. A pesar de que las alternativas analizadas parecen ser eficaces y presentar escasos efectos adversos, se requerirían más estudios tanto de eficacia como de seguridad a largo plazo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. López C. A.C; Moreno R, L; Villagrasa S, V. Manual de Farmacología. Guía para el uso racional de medicamentos. 2ª ed. [en línea]. España. Elsevier. 2010. [fecha acceso 23 de abril de 2015] URL disponible en books.google.es
2. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Insomnio en Atención Primaria. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Insomnio en Atención Primaria. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Agencia Laín Entralgo. Comunidad de Madrid; 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: UETS N° 2007/5-1
3. García-Borreguero, D; Navarro C; Ortega, T; et al. Plantas medicinales para el insomnio: Centro de investigación sobre fitoterapia. 1ª ed. Madrid: Editorial Complutense: Infito, 2008.
4. Hitner, H; Nagle, B. Introducción a la Farmacología Hitner Nagle. 5ª ed. México. McGrawHill, 2007.
5. Álamo G, C; Alarcón de la L, C; Zaragozá G, F et al. Plan Nacional de Formación Continuada. Farmacología y Farmacoterapia. Módulo III. Farmacología del Sistema Nervioso. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España. Madrid, Barcelona: Acción Médica, 1998.
6. Díaz, M. S.; Pareja, J. A. Tratamiento del insomnio. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud*. 32. (2008). p. 116-122.
7. Caniego R, MD; Cano H, R; González G, MY; Lara O, R; Martínez G, RM; Muharram R, R. Estrategias en la retirada de benzodiacepinas: Otras alternativas. Boletín Farmacoterapéutico de Castilla –La Mancha: SESCAM, 12.5/2012.
8. Echevarría A, A; Mondragón E, M. Agonistas y antagonistas del receptor de la Benzodiacepina (BZD) receptor GABA (ácido gamma amino butírico). En: Pastor R, F.J; Peralta R, C; Salazar V, M, editores. Tratado de Psicofarmacología. Bases y Aplicación clínica. 2º ed. Buenos Aires, Madrid: Médica Panamericana, 2009. p. 384
9. AEMPS. Uso de Benzodiacepinas en España (1992-2006).2011. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es>
10. AEMPS. Utilización de medicamentos ansiolíticos e hipnóticos en España durante el periodo 2000-2012. 2013. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es>
11. Azparren A, A; García R, I. Estrategias para la deprescripción de benzodiacepinas. Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra 2014; 22(2).
12. Asthon H. Benzodiazepines: how they work and how to withdraw. In: The Asthon Manual 2002. Disponible en: <http://www.benzo.org.uk/manual/index.htm>
13. Fiol F, Vicens C. Abordaje de la deshabituación de benzodiacepinas en Atención Primaria. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud*. 2008; 32: 52-57
14. Khong, T. P., et al. Potential impact of benzodiazepine use on the rate of hip fractures in five large European countries and the United States. *Calcified tissue international* 2012, 91: 24-31.
15. Avorn J, Bohn RL, Glynn RJ, Mogun H, Wang PS. Hazardous benzodiazepine regimens in the elderly: effects of half-life, dosage, and duration on risk of hip fracture. *Am J Psychiatry*. 2001; 158:892-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.158.6.892>
16. Acuna, M; Baro S, S; Díaz G, F; Fraga F, A; Hubner la T, LH; Segura R, A. Relación entre el consumo de benzodiacepinas y fractura de cadera y/o pelvis en ancianos. 33º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC). Granada, 2013. Disponible en: <http://www.semfy2013.com>
17. Clark M, McIntosh B, Spry C. Benzodiazepines in Older Adults: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines [internet]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2011 (Rapid Response Report: Peer-Reviewed Summary with Critical Appraisal). Disponible en: <http://www.cadth.ca/index.php>
18. Coenen AM, Vermeeren A. Effects of the use of hyonotics on cognition. En: Kerkhof, G.A; Van-Dongen. H. editors. Human Sleep and Cognition: Clinical and Applied

- Research. Progress in Brain Research. 1ª ed. Elsevier, 2011. p. 89-103.
19. AEMPS. Ministerio de Sanidad y Consumo. Circular 3/2000: Información a incluir en las fichas técnicas de especialidades farmacéuticas que contengan benzodicepinas. 20/03/2000. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/informa/circulares/medicamentos/UsoHumano/2000>
  20. Baker MJ, Greenwood MK, Jackson M, et al. Cognitive effects on long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. *CNS drugs* 18.1, 2004: 37-48
  21. Bourgeois J1, Elseviers MM, , Petrovic M, Van Bortel L, Vander Stichele RH. The impact of chronic benzodiazepine use on cognitive evolution in nursing home residents. *Hum Psychopharmacol*. 2015 Mar; 30(2):85-93.
  22. Granados MI, Palomo M, Salinero MA et al. Adecuación del uso de las benzodicepinas, zolpidem y zopiclona en problemas atendidos en Atención Primaria. *Atención Primaria* 2006; 38(3):159-64
  23. Beekman AT, Comijs HC, Schuurmans J, et al. The outcome of anxiety disorders in older people at 6 year follow-up: results from the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *Acta Psychiatr Scand* 2005; 111:401-2
  24. Benítez CI, Smith K, Vasile RG et al. Use of benzodicepinas and selective serotonin reuptake inhibitors in middle-aged and older adults with anxiety disorders: a longitudinal and prospective study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008; 16:5-13.
  25. Viniegra D, MA et al. Abordaje integrativo del insomnio en atención primaria: medidas no farmacológicas y fitoterapia frente al tratamiento convencional. *Atención Primaria*. 2014.
  26. Jiménez G, A et al. Actualidades en las aplicaciones clínicas de la melatonina en trastornos del sueño. *Rev Mex Neuroci* 2013; 14(1):39-43.
  27. García P, M; Rubio S, AR. Melatonina. Hoja de Evaluación de Medicamentos de Castilla –La Mancha. Servicio de Salud de Castilla La Mancha (sescam) 2008. 9(10).
  28. Liu, J; Wang, L-n. Ramelteon in the treatment of chronic insomnia: systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2012; 66(9):867-73
  29. Akira K, Michitaka H, Yasuaki H. Ramelteon for the treatment of insomnia in adults: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine* 2014; 15(4):385-92
  30. Arendt J, Rajaratnam SMW. Melatonin and its agonist: an update. *Br J Psychiatry* 2008; 193; 267-9
  31. Dietz BM, Farnsworth NR, Mahady GB, Pauli GF. Valerian extract and valerenic acid are partial agonist of the 5-HT<sub>5A</sub> receptor in vitro. *Mol Brain Res* 2005; 13:191-197
  32. Baraldi M, Brusiani F, Rivasi M, Zanolini P, Zavatti M. New insight in the neuropharmacological activity of *Humulus lupulus* L. *J Ethnopharmacol* 2005, 102:105-106.
  33. Biller A, Forster A, Hegger M, Schiller H, Vonhoff C, Winterhoff H. Sedating effects of *Humulus Lupulus* L. extracts. *Phytomedicine* 2006; 13:535-541.
  34. Aoshima H, Hossain SJ, Kiso Y, Koda H, Okita Y, Takeda K. Effects of beer and hop on ionotropic gamma-aminobutyric acid receptors. *J Agric Food Chem* 2006; 54:2514-2519.
  35. Avijit H, Niteeka M, Tapas D. Efficacy and safety of a polyherbal sedative-hypnotic formulation NSF-3 in primary insomnia in comparison to zolpidem: A randomized controlled trial. *Indian Journal of Pharmacology*. 2013; 45(1):34-39.
  36. Hörner, I., Staiger, C., Wegener, T., Tschaikein, M. Can a triple herbal combination be an effective alternative to benzodicepinas? En: Conferencia: XIII. *Phytopharm Adaptogen*, At Bonn. Alemania, 2015.
  37. Tschaikein M, Wähling C, Wegener T. Herbal triple combination: An effective alternative to benzodicepinas. *Zeitschrift fur Phytotherapie* 2009; 30: 69-72.
  38. Depis, Fineltain, Hamzaoul, Lhomme, Magonnier. Eficacias comparadas del L72 y del diacepam. París. s.f. Disponible en: Laboratorios Lehning España.
  39. Friderich, Hamzoul, Loukakakis, Thlolle. L72 en la deshabitación de las benzodicepinas. París s.f. Disponible en: Laboratorios Lehning España.
  40. Bray D; Neville, MW; Bennett, T. Suvorexant, a Dual Orexin Receptor Antagonist for the Management of Insomnia. *P&T* 2014. 39(4): 264-266.
  41. Aspesi AV, Evoy KE, Patel KV. Suvorexant: a dual orexin receptor antagonist for the treatment of sleep onset and sleep maintenance insomnia. *Ann Pharmacother*. 2015; 49(4):477-83
  42. Herring W, J. et al. Suvorexant in Patients with Insomnia: Results from Two 3-Month Randomized Controlled Clinical Trials. *Biological psychiatry*, 2014
  43. Instituto del Sueño Dr. García Borreguero. Suvorexant, nuevo hipnótico con un mecanismo de acción innovador, 2015. Disponible en: <http://www.iis.es/suvorexant-nuevo-hipnotico-con-un-mecanismo-de-accion-innovador-2>